



Refractory Status Epilepticus After Ingestion of Amanita Virosa in an Epileptic Child

Epileptik Bir Çocukta Amanita Virosa Alımı Sonrası Refrakter Status Epileptikus Oluşması

Çapan Konca¹, Ali Güneş², Halil Kocamaz³, Servet Yel², Mehmet Boşnak⁴

¹Pediatric Intensive Care Unit, Department of Pediatrics, Adiyaman University Faculty of Medicine, Adiyaman, Turkey

²Department of Pediatrics, Dicle University Faculty of Medicine, Diyarbakır, Turkey

³Department of Pediatrics, Gaziantep Children's Hospital, Gaziantep, Turkey

⁴Department of Pediatrics, Gaziantep University Faculty of Medicine, Gaziantep, Turkey

ABSTRACT

Introduction: Status epilepticus is considered refractory when seizure activity continues after receiving treatment with a benzodiazepine followed by infusion of traditional antiepileptic drugs. Mushroom poisoning may lead to variable clinical pictures. Although it is known that mushroom poisoning may develop epileptic seizures, there are no data about status epilepticus associated with amanita virosa mushroom poisoning in the literature.

Case Report: A 6-year-old epileptic patient who regularly used antiepileptic drugs and had no seizures for 2 years was admitted to the emergency department due to refractory status epilepticus after ingestion of mushroom. Seizures that were refractory to antiepileptic therapy was controlled with intubation and mechanical ventilation after general anesthesia. Laboratory tests were normal, except elevated PTZ and aPTT. The patient, who had no additional problems and stabilized, was discharged on the fifth day of admission.

Conclusion: We suggested that mushroom poisoning may reduce the threshold for seizures in our patient. In this study, it is emphasized that different clinical features may be found in a patient at the same time.

Keywords: Amanita virosa, child, mushroom poisoning, refractory, status epilepticus

Received: 25.07.2013 **Accepted:** 04.09.2013

ÖZET

Giriş: Status epileptikus nöbetinin benzodiyazepin uygulanmasından sonra bir geleneksel entiepileptik ilaç infüzyonuna rağmen devam etmesi ise refrakter status epileptikus olarak tanımlanmaktadır. Mantar zehirlenmeleri değişik klinik tablolara neden olabilmektedir. Mantar zehirlenmelerine bağlı epileptik nöbet geliştiği bilinmekle birlikte literatürde amanita virosa grubu mantar zehirlenmesine bağlı status epileptikus geliştiğine dair bir bilgi bulunmamaktadır.

Olgu Sunumu: Altı yaşında, son iki yıldır nöbet öyküsü olmayan ve ilaçlarını düzenli kullanan epileptik erkek hasta, mantar alımı sonrası refrakter status epileptikus tablosunda acil servise getirildi. Antiepileptik tedavi ile kontrol altına alınamayan nöbet aktivitesi genel anestezi eşliğinde entübasyon ve mekanik ventilasyon uygulaması ile kontrol altına alındı. Laboratuvar incelemeleri, PTZ ve aPTT yüksekliği dışında normaldi. Takibinde ek problem olmayan ve stabil hale gelen hasta yatışının beşinci günde şifa ile taburcu edildi.

Sonuç: Hastada mantar zehirlenmesinin konvülsiyon eşliğini düşürücü etkisinin olabileceği düşünüldü. Bu olgu ile zehirlenmelerde kliniğin her zaman klasik literatür bilgilerine uymayabileceği, bazen de farklı kliniklerin bir hastada aynı anda görülebileceğinin düşünülmesi gerektiği vurgulandı.

Anahtar Kelimeler: Amanita virosa, çocuk, mantar zehirlenmesi, refrakter, status epileptikus

Geliş Tarihi: 25.07.2013 **Kabul Tarihi:** 04.09.2013

Giriş

Son dönemde yayınlanan klavuzlarda, status epileptikus (SE) ve refrakter status epileptikus (RSE) tanımlamaları uzmanların çoğunluğunun onayladığı şekilde revize edilmiştir. Bu klavuzlara göre beş dakika veya daha fazla devam eden klinik ve/veya elektrografik epilepsi nöbeti varlığı veya bu süre içinde şuurda açılma olmadan nöbetlerin tekrarlaması SE olarak kabul edilmektedir. Ayrıca, bir SE nöbetinin benzodiyazepin uygulanmasından sonra bir geleneksel entiepileptik ilaç infüzyonuna

Address for Correspondence/Yazışma Adresi:

Çapan Konca, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Adiyaman University, Adiyaman, Turkey.
Phone: +90 505 489 69 04 E-mail: dr.capan@hotmail.com

©Copyright 2014 by Emergency Physicians Association of Turkey - Available online at www.jaemcr.com

©Telif Hakkı 2014 Acil Tıp Uzmanları Derneği - Makale metnine www.jaemcr.com web sayfasından ulaşılabilir.

rağmen devam etmesi ise RSE olarak tanımlanmaktadır (1). RSE hayatı tehdit eden bir durumdur. Mortalite ve morbiditenin azaltılması için agresif erken müdahale gereklidir (2).

Mantar zehirlenmeleri değişik klinik tablolara neden olabilmektedir. Amatoksin, gastrointestinal semptomların yanı sıra karaciğer ve böbrek yetmezliğinden sorumlu ana toksik bileşendir. Mantar zehirlenmelerinde klinik bulgular mantarın türüne göre değişkenlik gösterebilir (3).

Mantar zehirlenmelerine bağlı epileptik nöbet geliştiği bilinmekle birlikte literatürde amanita virosa grubu mantar zehirlenmesine bağlı status epilepticus geliştiğine dair bir bilgi bulunmamaktadır. Bu çalışmada amanita virosa alımı sonrası refrakter status epilepticus gelişen 6 yaşında, kan ilaç düzeyleri normal sınırlarda olan ve son iki yıldır epileptik nöbet öyküsü olmayan bir olgu sunulmuştur.

Olgu Sunumu

Altı yaşında erkek hasta, iki saattir şuurla açılma olmadan 15-20 dakika süren durdurulamayan havale geçirme atakları ile acil servise getirildi. Kırsal alanda ikamet eden hastanın epileptik nöbetleri, evinin bahçesinde yabani mantar yedikten 4 saat sonra başlamıştı. Öyküsünde hastanın 3 yıl önce epilepsi tanısı aldığı, uygun dozda ve düzenli olarak valproik asit tedavisi aldığı (20 mg/kg/gün) ve 2 yıldır epileptik nöbet geçirmediği öğrenildi. Fizik muayenesinde genel durumu kötüydü, şuurlu kapalıydı ve generalize tonik-klonik konvülsiyon geçiriyordu. Hastanın temel yaşam desteği sağlandıktan sonra İV diazepam tekrarlayan dozlarda (0.15 mg/kg) yapıldı, yanıt alınamayınca fenitoin yüklemesi (20 mg/kg) yapıp yoğun bakıma ünitesine alındı.

Yoğun bakım ünitesinde de konvülsiyonları devam eden hasta 0,2 mg/kg midazolam yüklemesi yapılarak entübe edildi ve mekanik ventilatöre bağlandı. Midazolam infüzyonuna 0,05 mg/kg/saat dozunda başlandı, yanıt alınamayınca doz kademeli olarak 2 mg/kg/saat'e çıkıldı. Ancak, konvülsiyon atakları devam ettiği için propofol kullanımı planlandı. Propofol yüklemesi yapılarak (3 mg/kg) nöbetler kontrol altına alındı, 3 mg/kg/saat dozunda propofol infüzyonu başlandı. Laboratuvar incelemelerinde kan gazı, hemogram ve tam idrar tetkiki (TİT) normaldi. Kan valproik asid düzeyi 65 µg/mL saptandı (50-100 µg/mL). Biyokimyasal incelemelerde kreatinin kinaz (CK): 2565 U/L ve laktat dehidrogenaz (LDH) : 2142 U/L yüksekliği dışında patolojik bulgu saptanmadı. Ailenin yanında getirdiği mantarlar Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Anabilim Dalı tarafından Amanita Virosa olarak tanımlandı. Nöbetleri kontrol altına alındıktan sonra hastaya mide lavajı yapılarak (ilk yıkamada beyaz gıda parçacıkları görüldü) ve aktif kömür verildi. Hastaya dekstrozu mai infüzyonu ve 0.5x10⁶ U/kg/gün penisilin başlandı. Valproik asid nazogastrik (NG) tüp ile 20 mg/kg/gün verilmeye devam edildi. Midazolam ve propofol infüzyonlarına devam edildi. Hastanın protrombin zamanı (PTZ) ve aktive protrombin zamanı (aPTZ) değerleri yükselmişti, bir doz taze donmuş plazma (TDP) verildi ve 5 mg K vitamini yapıldı. Hasta mekanik ventilatörde izlenmekte iken; 4 saat arayla kan gazları ve biyokimyasal tetkikler tekrarlandı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinde bozulma saptanmadı. PTZ ve aPTZ

değerleri ikinci gün normale gelen hastanın propofol infüzyonu kademeli olarak 30 saat içinde azaltılarak kesildi. Konvülsiyon atakları olmaması üzerine ikinci günde midazolam infüzyon dozu 0.05 mg/kg/saat'e kadar düşürüldü. Üçüncü gün konvülsiyonları olmayan hasta mekanik ventilatörden çıkarıldı. Dördüncü gün midazolam infüzyonu kesilerek antikonvülsif tedavisi tekrar oral yolla verilmeye başlandı. Total parenteral nütrisyon (TPN) tedavisi kesilen hastaya oral beslenme başlandı. Beşinci gün genel durumu iyi olan ve konvülsiyon geçirmeyen hasta, çocuk nöroloji polikliniğine kontrole gelmek üzere oral antikonvülzan tedavi ile taburcu edildi.

Tartışma

Status epilepticus (SE) tedavisinin tüm aşamalarında amaç acilen hem klinik olarak hem de elektrografik olarak (EEG) nöbet aktivitesinin durdurulmasıdır. Nörolojik Yoğun Bakım Derneği (NCS), SE tedavisinin aciliyetini vurgulamak amacıyla, geleneksel SE tedavilerini acil başlangıç tedavisi, acil kontrol tedavisi ve refrakter tedavi olarak üç aşamada revize etmiştir (1). NCS rehberleri benzodiyazepinleri acil başlangıç tedavisi olarak önermektedir. İntravenöz yol varsa ilk ajan olarak lorazepam kullanımı önerilmektedir (Sınıf 1, kanıt düzeyi A). Damar yolu yoksa ilk tercih rektal yoldan diazepam olmalıdır (Sınıf 2A, kanıt düzeyi A). Acil tedavide valproik asid (sınıf 2A, kanıt düzeyi A), fenitoin/fosfenitoin (sınıf 2A, kanıt düzeyi B), midazolam (sınıf 2B, kanıt düzeyi B), fenobarbital ve levitirasetam kullanımı (sınıf 2B, kanıt düzeyi C) da önerilmiştir. RSE tedavisi için midazolam ve valproik asid kullanımı sınıf 2 düzey B olarak önerilmesine rağmen, propofol ve tiyopental/pentotal kullanımı sınıf 2B olarak önerilmiştir (4). Hastamıza acil başlangıç tedavisi olarak tekrarlayan dozlarda diazepam yapıldı (elimizde lorezapam olmadığı için), yanıt alınamayınca fenitoin tedavisi uygulandı. Ancak RSE tablosunda olan hastada midazolam uygulamasına yanıt alınamayınca propofol kullanmak zorunda kaldık. Propofol kullanımı sonrası nöbetler kontrol altına alındı.

Amanita zehirlenmelerinde klinik bulgular üç aşamada incelebilir (5). Birinci aşama, mantar alımından 6-24 saat sonra başlar, hastada bulantı, kusma, karın ağrısı, kolera benzeri ishal ve hematüri gibi yakınmalar görülebilir. İkinci aşama, mantar alımından 12 ile 24 saat sonra başlar ve şikâyetlerde belirgin düzelme ile karakterizedir. Bu asemptomatik dönemde, subklinik karaciğer veya böbrek bozuklukları laboratuvar incelemeleri ile saptanabilir (aminotransferaz, kreatinin ve üre düzeylerinde artış). Üçüncü aşama, alımdan 24 ile 72 saat sonra başlar, ilerleyici ve semptomatik karaciğer ve böbrek yetmezliği, koagülopati, kardiyomiyopati, ensefalopati, konvülsiyonlar, koma ve ölüm ile karakterizedir. Hastamızda hızlı gelişen semptom ve bulgular nedeniyle amanita zehirlenmesinin üç aşamaya ayrılan klinik özelliklerini tanımlamak mümkün değildi. Hasta mantar alımı sonrası 4. saatte sürekli konvülsiyon geçirdiği için şuurlu kapalıydı ve hastanemize başvurduktan sonra da ilk 1 saat içinde entübe edilerek mekanik ventilatöre bağlanmıştı. Laboratuvar incelemeleri ikinci ve üçüncü dönemde görülen asemptomatik/semptomatik organ yetmezliği bulgularını desteklemedi, ancak üçüncü dönemde görülmesi beklenen ensefalopati ve konvülsiyonlar hastanın başvuru anında mevcuttu. Hastanın takiplerinde tek patolojik laboratuvar bulgusu PTZ, aPTZ yüksekliği idi. Bu bulgu da K vitamini ve TDP

verilerek düzeltildi. Hastamızda serum aspartat aminotransferaz (AST)/ serum alanin aminotransferaz (ALT) yüksekliği oluşmadan, nörolojik sistem yakınmalarının görülmesi karaciğer hasarının oluşmamış olabileceğini düşündürmüştür.

Günümüzde muskarin içeren mantar zehirlenmeleri dışında, mantar zehirlenmelerine özgü bir antidot henüz yoktur. Tüm mantar zehirlenmelerinde hastalara temel yaşam desteği verilmeli, barsaktan emilim azaltılmalı ve emilmiş olan toksik ürünlerin etkili atılımı sağlanmalıdır. Öncelikli tedavi, gastrointestinal emilim azaltılmasıdır. Alım sonrası erken saatlerde mide yıkaması yapılması önerilmektedir (6). İlk amaç, zehirlenmenin gastrointestinal fazında meydana gelebilen dehidratasyon, elektrolit kayıpları ve metabolik asidozun düzeltilmesidir. Oral detoksifikasyon için nazogastrik yolla aktif kömür verilmesi (1 g/kg) ve katartik kullanımı (ishal durmuşsa) önerilmektedir (7). İntravenöz mai ile zorlu diürez sağlanmalıdır. Moleküler Adsorban Devridaim Sistemi (MARS) ile tedavi yakın zamanlarda tanımlanmıştır (8), ancak bu tedavi yöntemi zehirlenmenin çok erken dönemlerinde faydalıdır. Silibinin, suda çözünür bir Silimarin türevidir, amatoksinler ile transmembran transportu için yarışır ve amanitinin hepatosit hücrelerine girişini engeller, böylece doğrudan karaciğer koruyucu etki gösterir (9). Amatoksin zehirlenmelerinde, N-asetil sistein (NAC) gibi serbest radikal temizleyici ajanların kullanımının karaciğeri koruyucu etki gösterdiğini destekleyen veriler mevcuttur (10). Penisilin G, pratik uygulamalarda sık kullanılan ve birçok durumda başarılı sonuçlar alınan başka bir tedavi edici ajandır. Etkisini, serum proteinlerindeki bağlanma yerleri için amatoksin ile yarışarak gösterir ve karaciğer koruyucu etki oluşturur. Hastamıza mide lavajı yapılarak aktif kömür verildi. Dekstrozu mai infüzyonu ve penisilin başlandı. Silibinin temin edilemediğinden dolayı verilemedi. Hastada herhangi bir organ yetmezliği gelişmediği için ilave tedavi ihtiyacı olmadı.

Sonuç

Literatürde amanita virosa grubu mantar zehirlenmesi ile birlikte status epileptikus geliştiğine dair bir bilgi bulunmamaktadır. Olgumuzun düzenli antikonvülzan alması ve kan ilaç düzeyinin normal olması göz önüne alındığında, mantar zehirlenmesinin konvülsiyon eşliğini düşürücü etkisinin olabileceği düşünüldü. Bu çalışma ile zehirlenmelerde kliniğin her zaman klasik literatür verilerine uymayabileceği, bazen de farklı kliniklerin bir hastada aynı anda görülebileceğinin düşünülmesi gerektiği vurgulandı.

Hasta Onamı: Hasta onamı alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - Ç.K.; Tasarım - Ç.K.; Denetleme - M.B.; Veri toplanması ve/veya işleme - Ç.K., H.K.; Analiz ve/veya yorum - A.G.,

S.Y.; Literatür taraması - Ç.K.; Yazıyı yazan - Ç.K.; Eleştirel İnceleme - M.B.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Informed Consent: Informed consent was not obtained.

Peer review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - Ç.K.; Design - Ç.K.; Supervision - M.B.; Data Collection and/or Processing - Ç.K., H.K.; Analysis and/or Interpretation - A.G., S.Y.; Literature Review - Ç.K.; Writer - Ç.K.; Critical Review - M.B.

Conflict of Interest: The authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

1. Brophy GB, Bell R, Alldredge A, Bleck TP, Claassen J, LaRoche SM, et al. Neurocritical Care Society Status Epilepticus Guideline Neurocrit Care Writing Committee. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care* 2012; 17: 3-23. [\[CrossRef\]](#)
2. Mayer SA, Claassen J, Lokin J, Mendelsohn F, Dennis LJ, Fitzsimmons BF. Refractory status epilepticus: frequency, risk factors, and impact on outcome. *Arch Neurol* 2002; 59: 205-10. [\[CrossRef\]](#)
3. Kohn R, Mot'ovska Z. Mushroom poisoning: classification, symptoms and therapy. *Vnitřní lékařství* 1997; 43: 230-33.
4. Riviello JJ Jr, Claassen J, LaRoche SM, Sperling MR, Alldredge B, Bleck TP et al. Treatment of status epilepticus: an international survey of experts. *Neurocrit Care* 2013; 18: 193-200. [\[CrossRef\]](#)
5. Piering WF, Bratanow N. Role of the clinical laboratory in guiding treatment of Amanita virosa mushroom poisoning: report of two cases. *Clinical Chemistry* 1990;36: 571-74.
6. Enjalbert F, Rapior S, Nouguié-Soulé J, Guillon S, Amouroux N, Cabot C. Treatment of amatoxin poisoning: 20-Year retrospective analysis. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002; 40: 715-57. [\[CrossRef\]](#)
7. Leist M, Gantner F, Naumann H, Bluethmann H, Vogt K, Brigelius-Flohe R, et al. Tumor necrosis factor-induced apoptosis during the poisoning of mice with hepatotoxins. *Gastroenterology* 1997; 112: 923-34. [\[CrossRef\]](#)
8. Wittebole X, Hantson P. Use of the molecular adsorbent recirculating system (MARS) for the management of acute poisoning with or without liver failure. *Clinical Toxicology* 2011; 49: 782-93. [\[CrossRef\]](#)
9. Sorodoc L, Lionte C, Sorodoc V, Petris O, Jaba I. Is MARS system enough for A. phalloides-induced liver failure treatment? *Human and Experimental Toxicology* 2010; 29: 823-32. [\[CrossRef\]](#)
10. Schmidt LE, Dalhoff K. Risk factors in the development of adverse reactions to N-acetylcysteine in patients with paracetamol poisoning. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2001; 51: 87-91. [\[CrossRef\]](#)